

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 2003-128588  
(43) Date of publication of application : 08.05.2003

---

(51) Int. CI. A61K 47/36  
A23L 1/30  
A61K 7/00  
A61K 9/08  
A61K 47/10  
A61P 27/04  
A61P 27/16  
C08K 5/053  
C08L 5/00

BEST AVAILABLE COPY

---

(21) Application number : 2002-235062 (71) Applicant : TORAY IND INC  
SANTEN PHARMACEUT CO LTD  
(22) Date of filing : 12.08.2002 (72) Inventor : INOHARA MASAHIRO  
YOSHIKAWA MASATO  
TANIGUCHI TAKASHI  
YOKOTA MITSURU  
SHIMONYAMA NAOKI  
KAMI MAKI  
ARAKI MIHO  
SUGIHARA YUKIKO  
HORIBE YOSHITAKE  
KUWANO MITSUAKI

---

(30) Priority  
Priority number 2001243827 Priority date 10.08.2001 Priority country JP  
:

---

(54) POLYSACCHARIDE-CONTAINING COMPOSITION AND APPLICATION THEREOF

## (57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a low-viscosity liquid composition containing polysaccharides in high concentration for pharmaceutical preparations, instillations, cosmetics, or toiletries having unique functions and foods having excellent taste.

SOLUTION: This composition in a low-viscosity liquid state is obtained by heating an aqueous medium containing polysaccharides such as agar-agar at high concentrations followed by cooling the medium under shearing force; thus offering pharmaceutical preparations, instillations, foods, cosmetics, toiletries, etc., having new palate feeling and/or functions. This composition is usable as a water-based pharmaceutical composition base easy to apply and hard to drip off. The instillation compounded with agar-agar as one of the polysaccharides has the effect of improving the ocular migration of a medicament therein. Further, another version of the instillation compounded with agar-agar in the form of microparticles is good at crispness because of keeping the viscosity low, also affording good feeling when applied.

---

---

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 19.04.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C) ; 1998, 2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-128588

(P2003-128588,A)

(43)公開日 平成15年5月8日(2003.5.8)

(51)Int.Cl'	識別記号	F I	マーク一(参考)
A 61 K 47/36		A 61 K 47/36	4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	B 4 C 0 7 6
A 6 1 K 7/00		A 6 1 K 7/00	K 4 C 0 8 3
9/08		9/08	4 J 0 0 2
47/10		47/10	

審査請求 未請求 請求項の数41 O.L (全 19 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2002-235082(P2002-235082)	(71)出願人 000003159 東レ株式会社 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
(22)出願日 平成14年8月12日(2002.8.12)	(71)出願人 000177634 參天製藥株式会社 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号
(31)優先権主張番号 特願2001-243827(P2001-243827)	(72)発明者 井ノ原 雅博 愛知県名古屋市瑞穂区八勝通2丁目33番1号 東レ瑞穂寮210室
(32)優先日 平成13年8月10日(2001.8.10)	(74)代理人 100060874 弁理士 岸本 漢之助 (外3名)
(33)優先権主張国 日本 (JP)	

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 多糖類含有物およびその用途

(57)【要約】

【課題】 高濃度の多糖類を含みながら、低粘度の液体状態にある組成物を調製し、これまでにない食感および／または機能を持つ医薬品、点眼剤、食品、化粧品、トイレタリー製品などを提供することを課題とする。

【解決手段】 高濃度の多糖類たとえば寒天を水含有液体中で加熱後、剪断力を加えながら冷却することで、低粘度の液体状態にある組成物を得ることができ、新たな食感および機能を持つ医薬品、点眼剤、食品、化粧品、トイレタリー製品などを提供できる。貯蔵中の環境温度の変化によるゲル化が生じず、塗布し易く流れ落ちにくい水性医薬組成物基材として使用できる組成物を提供できる。また、多糖類の一つである寒天を配合した点眼剤は、薬物の眼内移行性を向上させる効果を生じる。さらに、微粒子状の寒天を点眼剤に配合すれば、点眼剤の粘度を低く保つことができるので液切れが良く、点眼時の差しごこち感にも優れる。

## (2) 特開2003-128588

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 0.1～30重量%の多糖類を含有し、B型粘度計(ローターNo.2)で20°C、60 rpmの条件下で測定した粘度が700 mPa・s以下であることを特徴とする多糖類含有組成物。

【請求項2】 B型粘度計(ローターNo.2)で20°C、60 rpmの条件下で測定した粘度が500 mPa・s以下であることを特徴とする請求項1記載の多糖類含有組成物。

【請求項3】 多糖類の含有量が、0.2～10重量%であることを特徴とする請求項1または請求項2記載の多糖類含有組成物。

【請求項4】 多糖類と水系媒体とを含み、該水系媒体は水と水溶性化合物とからなることを特徴とする請求項1から3のいずれか1項に記載の多糖類含有組成物。

【請求項5】 水溶性化合物が多価アルコールであることを特徴とする請求項4記載の多糖類含有組成物。

【請求項6】 多糖類と水溶性化合物とを少なくとも含有し、下記式で表される増粘率Xが1.005以上であることを特徴とする多糖類含有組成物。

$$X = Z / Y$$

(ここで、Yは水溶性化合物を含む多糖類含有組成物のB型粘度計(ローターNo.2)で20°C、60 rpmの条件下で測定した粘度であり、Zは該多糖類含有組成物にさらに0.9重量%のNaClを添加した後にB型粘度計(ローターNo.2)で20°C、60 rpmの条件下で測定した粘度。)

【請求項7】 増粘率Xが1.008以上であることを特徴とする請求項6記載の多糖類含有組成物。

【請求項8】 増粘率Xが1.010以上であることを特徴とする請求項6記載の多糖類含有組成物。

【請求項9】 多糖類が微粒子状であり、微粒子状多糖類の全部もしくはその一部が水溶液中に分散していることを特徴とする請求項1から8のいずれか1項記載の多糖類含有組成物。

【請求項10】 微粒子状多糖類の粒子径が100 μm以下であることを特徴とする請求項9記載の多糖類含有組成物。

【請求項11】 微粒子状多糖類の粒子径が20 μm以下であることを特徴とする請求項9記載の多糖類含有組成物。

【請求項12】 植物から得られる多糖類を含有することを特徴とする請求項1から11のいずれか1項に記載の多糖類含有組成物。

【請求項13】 植物から得られる多糖類が、寒天であることを特徴とする、請求項12記載の多糖類含有組成物。

【請求項14】 寒天の重量平均分子量が5千～120万である請求項13記載の多糖類含有組成物。

【請求項15】 寒天の重量平均分子量が3万～80万

2

である請求項13記載の多糖類含有組成物。

【請求項16】 等張化剤が含まれることを特徴とする請求項1から15のいずれか1項に記載の多糖類含有組成物。

【請求項17】 請求項1から16のいずれか1項に記載の多糖類含有組成物を用いた医薬品用基剤。

【請求項18】 請求項1から16のいずれか1項に記載の多糖類含有組成物を含む医薬品。

【請求項19】 請求項1から16のいずれか1項に記載の多糖類含有組成物を含む眼内移行性向上剤。

【請求項20】 請求項1から16のいずれか1項に記載の多糖類含有組成物を含む食品。

【請求項21】 請求項1から16のいずれか1項に記載の多糖類含有組成物を含む化粧品。

【請求項22】 0.1～30重量%の多糖類と水系媒体とを含む組成物を該多糖類のゲル転移温度以上に加热して溶解し、該組成物をこれに剪断力を加えながらゲル転移温度以下に冷却して得る多糖類含有組成物の製造方法であって、得られた組成物の、B型粘度計(ローターNo.2)を用い20°C、60 rpmの条件下で測定した粘度が700 mPa・s以下であることを特徴とする多糖類含有組成物の製造方法。

【請求項23】 請求項2記載の剪断力は、さらに高い剪断力を加えた場合にその製造物の粘度がより高くなる剪断力領域から選ばれることを特徴とする請求項2記載の多糖類含有組成物の製造方法。

【請求項24】 寒天を配合することによって薬物的眼内移行性を向上させた点眼剤。

【請求項25】 寒天の重量平均分子量が5千～120万である請求項2記載の点眼剤。

【請求項26】 寒天の重量平均分子量が3万～80万

である請求項2記載の点眼剤。

【請求項27】 寒天の含有量が0.1～10重量%である請求項2記載の点眼剤。

【請求項28】 寒天の含有量が0.2～5重量%である請求項2記載の点眼剤。

【請求項29】 点眼剤の粘度がE型粘度計(25°C、ずり速度: 100s⁻¹)で150 mPa・s以下である請求項2記載の点眼剤。

【請求項30】 点眼剤の粘度がE型粘度計(25°C、ずり速度: 100s⁻¹)で100 mPa・s以下である請求項2記載の点眼剤。

【請求項31】 寒天が粒子径100 μm以下の微粒子状である請求項2記載の点眼剤。

【請求項32】 寒天が粒子径20 μm以下の微粒子状である請求項2記載の点眼剤。

【請求項33】 重量平均分子量が5千～120万で、粒子径が100 μm以下である寒天0.1～10重量%を配合し、E型粘度計(25°C、ずり速度: 100s⁻¹)で測定した粘度が150 mPa・s以下である点眼剤。

(3)

特開2003-128588

3

4

【請求項34】 番号平均分子量が3万～80万で、粒子径が20μm以下である寒天0.2～5番号%を配合し、E型粘度計(25°C、すり速度:100s<sup>-1</sup>)で測定した粘度が100mPa·s以下である点眼剤。

【請求項35】 寒天を水溶液中で加熱溶解後、応力を加えながら冷却して得られる微粒子状の寒天を配合することによって薬物の眼内移行性を向上させた点眼剤。

【請求項36】 寒天の重量平均分子量が5千～120万で、微粒子状の寒天の粒子径が100μm以下である請求項35記載の点眼剤。

【請求項37】 寒天の重量平均分子量が3万～80万で、微粒子状の寒天の粒子径が20μm以下である請求項35記載の点眼剤。

【請求項38】 寒天を基剤として使用することを特徴とする薬物の眼内移行性向上剤。

【請求項39】 寒天を水溶液中で加熱溶解後、応力を加えながら冷却して得られる微粒子状の寒天を基剤として使用することを特徴とする薬物の眼内移行性向上剤。

【請求項40】 寒天の重量平均分子量が5千～120万で、微粒子状の寒天の粒子径が100μm以下である請求項39記載の薬物の眼内移行性向上剤。

【請求項41】 寒天の重量平均分子量が3万～80万で、微粒子状の寒天の粒子径が20μm以下である請求項39記載の薬物の眼内移行性向上剤。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、高濃度の多糖類を含みながら、低粘度であるという特性を示す多糖類含有組成物に関するものである。また、本発明の組成物を用いることで含有する薬剤、顔料、遮光などの保持時間を長くすることができる組成物に関するものである。加えて本発明は、寒天を配合することによって薬物の眼内移行性を向上させた点眼剤に関する。特に、微粒子状の寒天を点眼剤用の基剤として使用すれば、優れた特性を有する点眼剤が得られる。

##### 【0002】

【従来の技術】医薬品、食品、化粧品、トイレタリーなどの分野では種々のゲル化剤、増粘剤が使用されており、ゲル状およびゾル状の製品が数多く上市されている。これらの分野では安全でイメージの良い天然の多糖類、蛋白質も使用されてはいるが、ゾル、ゲルの食感の多様性や安定性、あるいはゲル化温度やゾル/ゲル状態の可逆的な制御が求められている。

【0003】多糖類をまずハイドロゲルとし、それを剪断力を用いて粉碎し流動性を持たせることを示す文献としては、特表2002-514395号公報、特開2000-239147号公報などあるが、得られる組成物の粘度が高く、また液体の均一性に欠けるものであった。

【0004】低粘度で流動性を有する多糖類含有組成物

のその他の公知文献としては、例えば欧州特許第432835号には多糖類のゲル化温度より高い温度からゲル化温度以下に冷却する際に剪断工程を行うことにより、多糖類のマイクロゲルを含む液体組成物およびその製造方法が記載されている。

【0005】さらに、同様な製造方法により製造される低粘度で流動性を有する多糖類含有組成物例としては、特許第2513506号、特開2000-119116号公報などが知られている。これら一連の液体組成物、および製造方法では International Journal of Biological Macromolecules, 26(1999), p255-261, Fig 8 で総括されているように、剪断力(剪断速度)が高いほど低粘度の液体が得られる。

【0006】また、治療を必要とする哺乳動物に薬効成分を効率よく放出する水性医薬組成物として室温またはそれ以下では液体で、哺乳動物の体温で半固体またはゲル化する水性医薬組成物がいくつも開示されているが、貯蔵中の環境温度の上昇により、溶液のゲル化が生じるという問題点がある。

【0007】例えば、米国特許第4,188,373号にはブルロニック(商品名PLURONIC)を用いた熱ゲル化水性医薬組成物が開示されており、米国特許第4,478,822号には熱ゲル化水性医薬組成物を用いた薬剤放出系が記載されている。

【0008】しかし、日焼け止めなどを目的とする皮膚用クリームなどでは、ローション状(液状)、ジェル状、軟膏状といった形態のものがあるが、液状に近いものほど均一に塗布しやすいという特徴がある一方、液状のものほど流れ落ちやすいという欠点がある。

【0009】また、寒天は食物繊維を含むことから便通改善効果が期待されている。しかし、これは0.1番号%以上の濃度である場合は、ゲル化してしまい、摂取しやすい飲用可能な食品としての開発が望まれていた。

【0010】一方、眼疾患の治療方法としては、薬物を点眼投与する方法が一般的である。この点眼投与による眼疾患の治療効果は、薬物自体の効能に依存することは言うまでもないが、その効能を充分に発揮させるためには、薬物を如何に効率的に眼内に移行させるかが重要な課題となる。

【0011】薬物の眼内移行性を向上させるために種々の研究がなされており、例えば、カルボキシルビニルポリマー(CVP)を基剤として用いることにより点眼剤の粘度を上げ、眼表面における薬物の滞留時間を長くし、薬物の徐放効果を計り、それにより眼内移行性を向上させる技術(特公昭60-56684)がある。この技術は、CVPの特性、即ち僅かな添加量でも点眼剤の粘度を飛躍的に上昇させる性質を利用するものである。

【0012】眼軟膏の場合には上記技術を好適に用いることができるが、点眼液の場合には液滴の状態で点眼する必要がありますことから、液滴として点眼でき、且つ優れ

(4)

特開2003-128588

5

た薬物の眼内移行性を達成できる点眼液の開発が望まれてきた。例えば、液滴の状態で点眼可能なニュートン型粘性を示すCVPの研究（日本特許第2873530号）、液滴の状態で点眼後、涙液と接したとき急激にゲル化するポリマーの研究（日本特許第2814637号）、液体-ゲル相転移を起こす多糖類（特公平6-67853）などが報告されている。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】一般に寒天に代表される多糖類は、0.1重量%以上含有すると室温以上であるゲル転移温度以上の温度から冷却するとゲル化してしまい、室温において流动性のある液状組成物として利用することができなかった。そこで、寒天に代表される多糖類を高濃度で含みながら、室温でも低粘度の液体状態にある組成物を調製し、これまでにない食感および/または機能を持つ医薬品、食品、化粧品、トイレタリー製品などを提供することを課題とする。また、便道改善食品として用いる際、ゼリー状ではなく、より服用が容易な液状食品として提供することを課題とする。

【0014】また、眼科用途の医薬品に関しては、従来の技術では満足できる点眼剤用の基剤は得難く、薬物の眼内移行性を向上でき、且つ液滴の状態で点眼できる新しい基剤の開発が望まれている。

【0015】この新しい基剤の開発における重要な課題は、

- 1) 安全性に問題がないこと、
- 2) 原材料を容易に得ることができ、
- 3) 加工及び取扱いが容易であること、
- 4) 液滴の状態で容易に点眼でき、
- 5) 使用感（点眼時の差しこち感）に優れ、
- 6) 優れた薬物の眼内移行性を有することである。

【0016】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記課題を解決すべく説意検討を行った結果、多糖類、例えば寒天を水含有液体中に加熱した後、剪断力等の応力を加えながら冷却することによって、驚くべきことに寒天に代表される多糖類を0.1重量%以上の濃度で含みながら、低粘度の液状である水含有組成物を調製することができるを見出し、本発明に至った。

【0017】すなわち、第一の発明は、「0.1～30重量%の多糖類を含有し、B型粘度計（ローターNo.2）で20°C、60 rpmの条件下で測定した粘度が700mPa·s以下であることを特徴とする多糖類含有組成物。」および、「多糖類を水含有液体中に加熱し、剪断力を加えながら冷却することを特徴とする前記組成物の調製方法。」に関する。さらに説意検討を行った結果、剪断力（剪断速度）が大きければ大きいほど得られる多糖類含有組成物の粘度が高くなることを特徴とする請求項1記載の多糖類含有組成物および製造方法に関する。これらの「多糖類含有組成物」および「増粘性組成

6

物」を用いることにより、全く新しい「医薬品」、「眼内移行性向上剤」、「食品」、「化粧品」を提供することが可能となった。

【0018】また、本発明者らは、食品等に汎用されている寒天に着目し、眼科用途における上記課題を解決すべく説意検討を行った結果、寒天を水溶液中で加熱溶解させた後、応力を加えながら冷却することによって、高濃度の寒天を含んでいたながら、液状かつ所望の粘度の微粒子状の寒天を調製できることを見出した。一般に、0.1重量%以上の寒天を含有すれば室温でゲル化してしまうが、この微粒子状の寒天は高濃度の寒天を含んでいても液性を保ち、粘度もさほど高くならないという特長をもつ。そして、この微粒子状の寒天を点眼剤用の基剤として使用すれば優れた薬物の眼内移行性が發揮され、新しい「点眼剤」及び「眼内移行性向上剤」を提供できることを見いだした。

【0019】すなわち、第二の発明は、「寒天を配合することによって薬物の眼内移行性を向上させた点眼剤」である。特に、微粒子状の寒天を点眼剤用の基剤として使用すれば、優れた特性を有する点眼剤が得られる。また、本発明は、「寒天を基剤として使用することを特徴とする薬物の眼内移行性向上剤」である。

【0020】

【発明の実施の形態】第一の発明は、「0.1～30重量%の多糖類を含有し、B型粘度計（ローターNo.2）で20°C、60 rpmの条件下で測定した粘度が700mPa·s以下であることを特徴とする寒天含有組成物」およびその調製方法である。従来、寒天は食品として用いられていたが、通常ゲル状態での利用であり、その性能もゲル強度（ゲルの硬さを示す指標）等で表し、固体としての評価であった。この寒天を水含有液体中に加熱後、剪断力を加えながら冷却することで、ゲル化せずに液状であることを特徴とするようになつたのが本発明の骨子である。以下に詳細に説明する。

【0021】本発明に用いられる多糖類とは、広義には二糖、三糖、四糖などのオリゴ糖を含めて、加水分解によって2分子以上の单糖を生じるすべての炭水化物であるものを言い、天然に产生するものあるいは天然に产生する多糖類を加工したもの、人工的に合成されたものなどが挙げられるが、植物、特に海藻に由来する多糖類が好ましい。このような植物から得られる多糖類としては、例えば、「糖化学の基礎」（阿武吉美子、瀬野信子著：講談社、1984）に記載されているような一般的な多糖類のいずれの形状のものでも良く、複数の多糖類が併用されてもかまわない。具体例としては寒天、アガロース、アガロベクチン、デンプン、アミロース、アミロベクチン、イソリケナン、ラミナラン、リケナン、グルカン、イヌリン、レバン、フルクタン、ガラクトン、マンナン、キシラン、アラビナン、ベントザン、アルギン酸、ベクチン酸、プロツベリン酸、キチン、コロミン

(5)

特開2003-128588

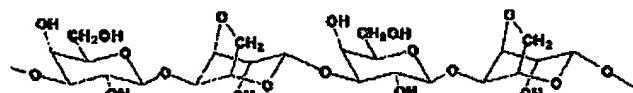
8

7

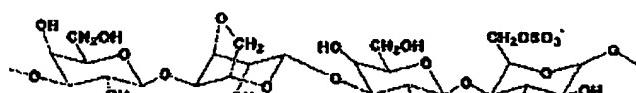
酸、ポルフィラン、フコイダン、アスコフィラン、カラギナン、ベクチン、ローカストビーンガム、グアーガム、タマリンドガム、タラガム、アラビアガム、ジェラングムなどが挙げられ、なかでも海藻から得られる多糖類、寒天、アガロース、アガロベクチン、ラミナラン、フルクタン、ガラクタン、ペントザン、アルギン酸、キチン、ポルフィラン、フコイダン、アスコフィラン、カラギナンなどが好ましく、さらに好ましくは寒天、アガロース、アガロベクチンである。

【0022】寒天(agar)とはテングサやオゴノリなど各種の紅藻の細胞壁マトリックスに含まれる多糖であり、熱水で抽出して得られる。寒天は、既に食品等に用いられ、日本薬局方に掲載されていることからも安全性が高く、食品等に広く利用されている。また、寒天は均一な物質ではなく、硫酸基を含まないアガロース(a\*

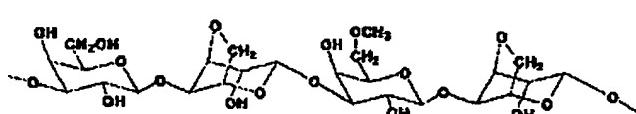
式1



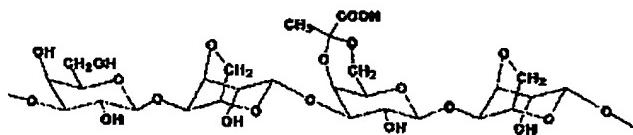
式2



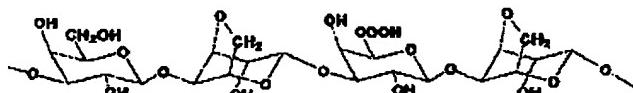
式3



式4



式5



\* galactose)と硫酸基などを含むアガロベクチン(a galactoprotein)とに大きく分けられる。アガロースの割合は紅藻の種類によって異なり、テングサ寒天ではアガロースが約70%を占める。

【0023】アガロースとは、化学式1のようにD-ガラクトースと3、6-アンヒドロ-L-ガラクトース残基がβ-(1-4)結合とα-(1-3)結合で交互に反復結合した直鎖構造を持つ多糖であり、アガロベクチンはアガロースの基本骨格に、硫酸基(式2)、メトキシル基(式3)、ビルピン酸残基(式4)およびD-グルクロン酸(式5)を、種々の割合で含む酸性多糖の混合物である。

【0024】

【化1】

【0025】また、寒天を用いる場合、どのような製法によるものでも良いが、安定供給という観点から工業的製法による寒天を用いることが好ましい。用いる寒天の重塗平均分子量は5千~120万のものが好ましく、より好ましくは3万~80万、さらに好ましくは5~50万のものである。このような範囲のものを用いることにより、流動性が良好で取り扱いに優れたものが得られ

る。特に、医薬品等の基剤として用いた場合には、製剤は滴下や噴霧など多様な形態を取り得、また本発明の目的の一つである薬剤等の保持性により一層優れたものが得られる。

【0026】本発明で言うところの多糖類含有組成物には、多糖類と水などの溶媒との混合物や多糖類、水などの溶媒および該溶媒以外の成分との混合物などの態様が

(5)

特開2003-128588

9

含まれる。

【0027】本発明に用いる多糖類の粘度は、0.1～3.0重量%である。食用に用いる場合には寒天粘度が高いほど便通改善効果は高い。また、多糖類を食用以外の基剤として用いた場合には医薬などの機能剤の保持性が獲得され、多く含有されるほどその効果は高くなる傾向がある。多糖類の含有量の下限は好ましくは0.2重量%以上であり、より好ましくは0.3重量%以上であり、さらに好ましくは0.5重量%以上である。上限は、最終製品の取り扱い性に障害が出ない限り特に限定されないが、3.0重量%以下であることが好ましく、より好ましくは1.0重量%以下、さらに好ましくは0.5重量%以下、最も好ましく1.5重量%以下である。多糖類として寒天を用いる場合には使用する寒天により異なるものの、あまり粘度が高すぎるとゲル化し、B型粘度計による20°C. 60 rpmの条件下での粘度が700 mPa·sを越える可能性があるので、好ましくも重量%以下である。

【0028】本発明において好ましく採用される寒天を例示すると、伊那食品工業社製UP-6、UP-16、UP-37、M-7、M-9、AX-30、AX-100、AX-200、BX-30、BX-100、BX-200、PS-5、PS-6、PS-7、PS-8などが挙げられる。かかる寒天は単独で用いてもよいし、2種以上の寒天を混合させて用いてもよい。

【0029】本発明による多糖類含有組成物の、B型粘度計で20°C. 60 rpmの条件下で測定した粘度は、700 mPa·s以下、好ましくは500 mPa·s以下、さらに好ましくは150 mPa·s以下、最も好ましくは100 mPa·s以下である。粘度の下限は特に限定されないが、実用性を考慮すると1 mPa·s程度である。

【0030】通常の寒天などの多糖類は、ゲル性状を利用するため用いられてきたことからも明らかなように0.1重量%以上として利用され、水系媒体中で加熱後、室温まで冷却するとゲル化し、当然非常に高い粘度が発現する。特に、0.1重量%以上では殆どの場合ゲル化し、0.3重量%以上では完全にゲル化し、700 mPa·s以下のものを得ることは不可能である。本発明の多糖類含有組成物はこのように特異な特性を有するのであるが、例えば後述するような方法によって得ることができるのである。

【0031】一方、用途の面から見た最適な粘度の範囲は、用途によって異なるが、貯蔵時における粘度は200 mPa·s以下であることが好ましく、より好ましくは150 mPa·s以下で、さらに好ましくは100 mPa·s以下となるように調整することが望ましい（ここで示した粘度の値は、B型粘度計を用い、20°C. 回転数60 rpmで測定した場合のものである。）。なお、軟膏などに用いる場合は700 mPa·sより大き

10

くても一応使用は可能であるが、衛生性に劣るので好ましいものではない。

【0032】本発明の多糖類含有組成物は、その一成分として好ましくは水系媒体を含む。水系媒体とは水を主成分とする液状の物質であり、水以外の成分は特に限定されないが、水の含有率が80重量%を超えるものが好ましく、90重量%を超えるものがより好ましい。

【0033】水系媒体は、好ましくは水溶性化合物を含有する。かかる水溶性化合物は、水に溶解して安定な組成物を与えるものであれば特に限定されない。これを例示するとメタノール、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリンなどのアルコール類や各種の界面活性剤、乳化剤、分散剤、等強化剤を挙げることができる。また上記低分子化合物以外にもポリエチレングリコールやポリビニルアルコールなどの水溶性高分子化合物も用いることができる。かかる水溶性化合物は単独で用いてもよいし、2種以上を用いることができる。

【0034】本発明における多糖類含有組成物中において、多糖類の存在状態は、その一部若しくは全部が微粒子状のゲルを形成している場合がある。多糖類の一部が微粒子状ゲルを形成している感覚が好ましい。また、該微粒子状のゲルは、一様に分散されていることが好ましい。

【0035】微粒子状のゲルが形成されている場合は、そのゲルの形状は特に規定されないが、球状、橢球状もしくは不定形の形状を挙げができる。異物感を与えないことから球状であることが好ましく、また、微粒子径は好ましくは100 μm以下、より好ましくは50 μm以下、更に好ましくは20 μm以下、最も好ましくは10 μm以下である。微粒子径が大きすぎると組成物の保存安定性に悪影響を及ぼしたり、例えば点眼剤用途などに用いた場合は、点眼後の異物感が感じられる等、機能面で不都合が生じることがある。

【0036】次に、本発明の多糖類含有組成物を得る方法について具体的に例を挙げて説明する。

【0037】まず所定量の多糖類と水系媒体及び必要により他の成分を混台し、得られた混合物を加熱して多糖類を溶解しめる。加熱手段としては従来公知の方法が採用できる。加熱はゲル転移温度以上、好ましくはゲル転移温度+2°C以上、の温度に行う。また、混合物を溶解させる必要がある場合もある。そして好ましく液が透明・均一な状態とする。ついで応力を与えつつ冷却する。

【0038】この応力を加える方法としては、振動、搅拌、圧縮、粉碎など、特に決まった方法はないが、液体に剪断力を加えることになるので、搅拌が最も好ましい。具体的にはマグネティックスターラー、メカニカルスターラー、ミキサー、シェーカー、ローター、ホモジナイザーといった搅拌用機器を用いても、人力で搅拌しても

(7)

特開2003-128588

11

12

良い。

【0039】また、冷却する手段は、空冷、水冷、氷冷、浴媒冷、風冷などがあげられ、従来公知の手段が採用できる。冷却速度は用いる多糖類の性状に応じあるいは得ようとする多糖類含有組成物の性状に応じ適宜選択されて良いが、通常は空冷、水冷、氷冷が行われる。水冷、氷冷などで急速に冷ます場合は、ゲル化が生じないように搅拌力を大きくする必要がある。冷却はゲル転移温度以下に冷却すれば原理的には充分であるが、実用的にはゲル転移温度-20°C以下、あるいは、本発明の多糖類含有組成物はその使用が通常室温下で行われることが多いので20°C程度にまで冷却する。なおかつ組成物の温度が目的温度に達した後も、ゲル化が生じないように10分以上搅拌を続けることが好ましい。

【0040】また、搅拌を行う場合は、多糖類含有組成物の粘度は温度の低下に伴って増加するが、この粘度に抵抗して搅拌する必要がある。搅拌手段としては強力な手段を用いることが好ましい。具体的には搅拌のレインノルズ数が室温でも100以上となるように調節しながら搅拌することが好ましい。

【0041】また、搅拌手段として、マグネットィックスターラーやメカニカルスターラーなど比較的剪断力の小さい搅拌方法を用いた場合には前述の公知文献、Jurnal of Biological Macromolecules、26(1999)、p255-261、Fig.8に示されているように剪断力(剪断速度)が大きくなるほど粘度の低い組成物が得られるが、後に実施例の項で詳しく述べるように、ホモジナイザー(例えば特殊機器 T.K.HOMO MIXER)など剪断力(剪断速度)の大きな応力の印加手段を用い、さらに高い剪断力を加えた場合にその製造物の粘度がより高くなる剪断力の領域に属する剪断力を用いて剪断することが好ましい。併る方法を採用することによって、ゲル粒子の数を減らし、あるいは、その粒度を小さくすることができ、点眼薬の成分として用いた場合の差し心地に優れ、あるいは、緩和剤と共に用いた場合にその効果をより効果的に發揮せしめることができ。

【0042】本発明においては、多糖類含有組成物はB型粘度計(ローターNo.2)を用い20°C、60 rpmの条件下測定した粘度が700 mPa·s以下であるように調製される。かかる粘度の調整は、用いる多糖類の種類、濃度に応じて、応力印加手段、応力印加条件などを組み合わせて行われる。これらは具体的には実施例等に例示されている。

【0043】上述の方抜で低粘度かつ高濃度寒天含有組成物が調製できるが、その原理は明らかにはなっていないが以下のように考えられる。寒天のゲル化は寒天分子の鎖どうしが分子鎖間で水素結合を形成し、水分子を取り込みながららせん構造を取り、より高次で強力な構造を取るためと考えられる。高温加熱して均一状態になつた時、ランダムコイル状の分子構造をとっていた寒天分

子が、冷却するにつれ、らせん構造をとろうとするが、これに強い剪断力を加えることでらせん構造を取るのを妨げ、ゲル化せずに低粘度なままの液状組成物を得ることができる」と考えられる。

【0044】本発明に好ましく用いられる等張化剤とは一般に等張溶液に含まれる溶質のことである。等張溶液とは浸透圧の違う2種以上の溶液がある場合、一方の溶液に対して浸透圧が同じになるように等張化剤を加えたものである。本発明における組成物を単独で、または複数の組成物と組み合わせて用いる場合に等張化剤を用いることができる。等張化剤の添加量は任意の浸透圧に調整するためであれば特に限定されるものではない。かかる等張化剤としては、例えばグリセリン、プロピレンglycole、ソルビトール、マンニトール、塩化ナトリウム、リン酸ナトリウム、硼酸、硼砂等を挙げることができる。

【0045】また本発明の組成物は多糖類と水溶性化合物を少なくとも含有し、下式で示される増粘率として好ましい粘度特性を有することで、医薬品用途やその他機器との併用下に好ましい機能を発揮する。この増粘率Xは下記式で定義される。

【0046】 $X = Z/Y$

ここで、Yは水溶性化合物を含む多糖類含有組成物のB型粘度計(ローターNo.2)で20°C、60 rpmの条件下で測定した粘度であり、Zは上記等張化剤と水溶性化合物を含む多糖類含有組成物に、9重量%のNaClを添加した後にB型粘度計(ローターNo.2)で20°C、60 rpmの条件下で測定した粘度である。

【0047】増粘率Xが1.005以上であれば、本発明の組成物が例えば汗、涙液など塗を含む生理液などに接触した場合、増粘により流れ落ちにくい、あるいは垂布部に長期間とどまる等の特性を発揮する。このような特性をより発揮するには増粘率Xが1.008以上であることが好ましく、さらに好ましくは1.010以上である。ただし、増粘率Xが3.000を超えた場合には垂布後の粘度の増粘が急激すぎるために化粧品などに適用する場合には違和感を生じたりすることがある。

【0048】本発明における組成物の用途としては、ヒトあるいは動物用に用いられる医薬品、医薬品用の基剤、あるいは、食品、化粧品、トイレタリー製品などが挙げられるが、この限りではない。具体的には口内で味覚が残存する食品、海水で流れ落ちにくい日焼け止めクリーム、汗で流れ落ちない化粧品、汗で流れ落ちない医薬用軟膏、涙液による薬効成分の流出を抑えた点眼薬、などが挙げられる。

【0049】例えば本発明の組成物を点耳剤の成分として用いる場合、点耳剤中の活性薬物としては、水に可溶性のものおよび不溶性のもののいずれも使用できる。水に不溶性の薬物を用いる場合は他の成分として水溶性化合物、例えばエタノール、イソプロパノール、プロピレ

(8)

特開2003-128588

13

ングリコール、グリセリンや、界面活性剤などを適宜用いることができる。

【0050】本発明に適用される活性薬物を例示すると、たとえばグルテチミド、抱水クロラール、ニトラセバム、アモバルビタール、フェノバルビタール等の催眠鎮静剤；アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、フルルビロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、塩酸アラミド、ピロキカム、フルフェナム酸、メフェナム酸、ベンタゾシン等の解熱鎮痛消炎剤；アミノ安息香酸メチル、リドカイン等の局所麻酔剤；硝酸ナファゾリン、硝酸テトリゾリン、塩酸オキシメタゾン、塩酸トラマゾリン等の局所血管収縮剤；マレイン酸クロルフェニラミン、クロモグリク酸ナトリウム、オキサトミド、塩酸アゼラスチン、フルマル酸ケトチフェン、トラキサノクスナトリウム、アンレキサノクス等の抗アレルギー剤；塩化ベンゼトニウム等の殺菌剤、塩酸ドバミン、ニヒデカレノン等の強心剤；塩酸プロプラノロール、ビンドロール、フェニトイント、ジソビラミド等の不整脈用剤；硝酸イソソルビド、ニフェジピン、塩酸ジルチアゼム、ジビリダモール等の冠血管拡張剤；ドンペリドン等の消化器用剤；トリアムシノロンアセトニド、デキナメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、酢酸ブレドニゾロン、フルオシノニド、プロピオニ酸ベクロメタゾン、フルニソリド等の副腎皮質ホルモン；トラネキサム酸等の抗プラスミン剤；クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、ケトコナゾール等の抗真菌剤；テフガフル、フルオロウラシル、メルカブトブリン等の抗悪性腫瘍剤；アモキシリソ、アンピシリソ、セファレキシン、セファロチンナトリウム、セフチゾキシムナトリウム、ニリスロマイシン、塩酸オキシトレサイクリン等の抗生素質；インスリン、ナカルシトニン、ニワトリカルシトニン、ニルカトニン等のカルシトニン類、ウロキナーゼ、TPA、インターフェロン等の生理活性ペプチド；インフルエンザワクチン、豚ポルデテラ感染症予防ワクチン、B型肝炎ワクチン等のワクチン類などを挙げることができる。活性薬物の配合量は薬物の種類により変動するが、一般に所望の薬物を発揮するのに十分な量で配合する。

【0051】本発明に適用される、哺乳動物の皮膚に施すことのできる薬剤の例を以下に示す。寄生性皮膚疾患用剤としては、ビフォナゾール、シッカニン、酢酸ビスデカリニウム、クロトリマゾールおよびセリチル酸などが挙げられ、化膿性疾患用剤としてはスルファメトキサゾールナトリウム、エリスロマイシンおよび硫酸ゲンタマイシンなどが挙げられ、消炎鎮痛剤としてはインドメタシン、ケトプロフェン、吉草酸ベンメタゾンおよびフルオシノロンアセトニドなどが挙げられ、鎮痙剤としてはジフェンヒドラミンなどが挙げられ、局所麻酔剤としては塩酸プロカインおよび塩酸リドカインなどが挙げられ、外皮用殺菌消毒剤としてはヨウ素、ボビドンヨー

14

ド、塩化ベンザルコニウムおよびグルコン酸クロルヘキシジンなどが挙げられる。

【0052】本発明に適用される、哺乳動物の体腔すなわち直腸、尿道、鼻腔、眼、耳道、口腔または口窓に施すことができる薬剤の例を以下に示す。抗ヒスタミン剤としては塩酸ジフェンヒドラミンおよびマレイン酸クロルフェニラミンなどが挙げられ、生殖器官用剤としてはクロトリマゾール、硝酸ナファゾリル、フルマル酸ケトチフェンおよび硝酸ミコナゾールなどが挙げられ、耳鼻科用剤としては塩酸テトリゾリンなどが挙げられ、気管支拡張剤としてはアミノフィリンなどが挙げられ、代謝拮抗剤としてはフルオロウラシルなどが挙げられ、催眠鎮静剤としてはジアゼパムなどが挙げられ、解熱鎮痛消炎剤としてはアスピリン、インドメタシン、スリンダク、フェニルブタゾンおよびイブプロフェンなどが挙げられ、副腎ホルモン剤としてはデキサメタゾン、トリアムシノロンおよびヒドロコルチゾンなどが挙げられ、局所麻酔剤としては塩酸リドカインなどが挙げられ、化膿性疾患用剤としてはスルフィソキサゾール、カナマイシン、トブライマイシンおよびエリスロマイシンなどが挙げられ、合成抗菌剤としてはノルフロキサンおよびナリジクス酸などが挙げられる。

【0053】有効薬剤の含有量は、薬剤の種類により異なるが、一般的には約0.001～1重量%の範囲内であることが好ましい。

【0054】本発明の組成物に用いられるpH調整剤としては塩酸、硫酸、ホウ酸、リン酸、酢酸などの酸類、水酸化ナトリウム、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどの塩基類があげられる。

【0055】本発明の組成物は必要に応じて医薬的に容認し得る緩衝剤、塩、保存剤および可溶化剤などを含むことができる。保存剤としては塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムおよびグルコン酸クロルヘキシジンなどの逆性石鹼類、メチルバラベン、エチルバラベン、プロピルバラベンおよびブチルバラベンなどのバラベン類、クロロブタノール、フェニルエチルアルコールおよびベンジルアルコールなどのアルコール類、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸およびソルビン酸ナトリウムなどの有機酸およびその塩類などが使用できる。また、界面活性剤かキレート剤を適宜加えることもできる。これらの成分は一般に約0.001～2重量%、好ましくは約0.002～1重量%の範囲で用いられる。緩衝剤としてはリン酸、ホウ酸、酢酸、酒石酸、乳酸及び炭酸などの酸のアルカリ金属塩類、グルタミン酸、イブシロンアミノカプロン酸、アスパラギン酸、グリシン、アルギニン及びリジンなどのアミノ酸類、タウリン、トリスアミノメタンなどがあげられる。これらの緩衝剤は組成物のpHを3～10に維持するのに必要な量を組成物に加えることが好ましい。

(9)

15

【0056】可溶化剤としては、ポリソルベート80、ボリオキシエチレン硬化ヒマシ油およびシクロデキストリンなどがあげられ、これらを用いる場合には0.001～1.5重量%の範囲で用いることが好ましい。

【0057】第二の発明は、「寒天を配合することによって薬物の眼内移行性を向上させた点眼剤」である。特に、微粒子状の寒天を点眼剤用の基剤として使用すれば、優れた特性を有する点眼剤が得られる。また、本発明は、「寒天を基剤として使用することを特徴とする薬物の眼内移行性向上剤」である。

【0058】寒天は、既に食品等に用いられ、天草等の海藻から容易に得ることができる。寒天の主たる成分は、アガロースとアガロベクチンから構成される多糖類であり、日本薬局方に掲載されていることからも安全性が高く、食品等に広く利用されている。また、寒天は、所望の性質をもつように加工することができ、物理的又は化学的に精製することも比較的容易である。市販の寒天は10～30%の水分を含んでいるのが通常であるが、本発明の点眼剤は市販の寒天をそのまま使用してもよく、また、物理的又は化学的に精製した寒天を使用することもできる。

【0059】本発明の点眼剤に使用する寒天は、どのような製法によるものでも良いが、安定供給という観点から工業的製法による寒天を用いることが好ましい。かかる寒天として、例えば伊那食品工業社製のUP-6、UP-16、UP-37、M-7、M-9、AX-30、AX-100、AX-200、BX-30、BX-100、BX-200、PS-5、PS-6、PS-7、PS-8などが挙げられる。本発明で使用する寒天は、単独で用いてもよく、2種以上を混合して用いてもよい。

【0060】本発明の点眼剤に含まれる寒天の分子量は特に限定されないが、重量平均分子量が5千～120万であることが好ましい。より好ましい重叠平均分子量は、3万～80万である。寒天の重量平均分子量が5千未満であれば薬物の眼内移行性がさほど向上せず、他方、重叠平均分子量が120万を超えると点眼剤の粘度を150mPa·s以下に保つことが困難となるからである。寒天の重量平均分子量は、ゲル浸透クロマトグラフを用いて測定することができる。

【0061】本発明の点眼剤中の寒天の含有量は特に限定されないが、0.1～1.0重量%であることが好ましい。より好ましい寒天の含有量は0.2～5重量%である。寒天の含有量が0.1重量%未満であると薬物の眼内移行性がさほど向上せず、また、1.0重量%を超えると点眼剤が高粘度となり、ゲル化することがあるからである。

【0062】点眼の容易さという観点から、本発明の点眼剤の粘度は、E型粘度計(25°C、すり速度:100s<sup>-1</sup>)で150mPa·s (=150センチポイズ)以下となるように調整することが好ましい。より好ましい

特開2003-128588

16

点眼剤の粘度は、100mPa·s以下である。点眼時の粘度が150mPa·sを越えると液滴として点眼することが容易でなくなる。高粘度の点眼剤でも力を加えれば点眼できなくはないが、液切れが悪く、1滴量が一定にならず、点眼後に眼に異物感を感じるなどの不都合が生じる。また、点眼剤の滅菌方法として、滅過滅菌が汎用されているが、その粘度が高くなれば、滅過することが困難となる。粘度を上記のように設定することにより、安定した1滴量の点眼が可能で、使用者にとっても点眼時の差しこち感が懐れる。本発明の点眼剤の粘度は、E型粘度計を用いて測定し、測定温度25°Cで、すり速度が100s<sup>-1</sup>時の値である。なね、本発明の点眼剤を眼軟膏として用いる場合には、眼軟膏の粘度が150mPa·s以上となっても問題とならない。

【0063】本発明の点眼剤に含まれる寒天としては、主成分が水である液体に、いかなる状態の寒天が含まれていても良く、例えば寒天が完全に溶解した状態のものでも、寒天が部分的に溶解した状態のものでも、また、寒天の粒子が分散した状態のものでも良い。寒天の粒子が分散した状態のものとは、具体的には粒子状の寒天が水に分散したものであり、粒子状の寒天の粒子径は100μm以下のものが好ましい。より好ましくは20μm以下のものであり、10μm以下のものがさらに好ましい。寒天の粒子径が100μmを超えると点眼剤の保存安定性に悪影響を及ぼし、また、点眼後に異物感を感じる等の不都合を生じることがある。微粒子状の寒天の形態は特に限定されないが、例えば球状、橢円状の他に不定型な形状を挙げができる。

【0064】本発明の点眼剤は、例えば寒天を水溶液中で加熱溶解後、応力を加えながら冷却して得られる微粒子状の寒天を含有する溶液を配合して調製することができる。

【0065】寒天を含有する溶液(すなわち寒天含有組成物)の調製方法は、特に制約されないが、寒天を含有する水溶液を均一になるまで加熱した後、ゲル化しないよう強力に搅拌しながら、室温になるまで徐々に冷やすことが好ましいが、ゲル化したものを強力な剪断力などの応力を粉碎などすることによっても液状の寒天含有溶液を得ることができる。

【0066】寒天の水溶液に応力を加える方法は、特に限定されないが、例えば振動、剪断、搅拌、圧縮、粉碎などが挙げられ、寒天溶液に応力を加える方法としては搅拌が最も好ましい。搅拌用機器としては、例えばマグネットミキシングスター、メカニカルスター、ミキサー、シェーカー、ローター、ホモジナイザー(例えば特殊機器 T.K.HDのMIXER)などいかなる搅拌用機器を用いても良く、また、人力で搅拌しても良い。寒天含有溶液の調製に際しては、強力に搅拌する能力を備えた装置を用いることが望ましく、搅拌のレイノルズ数が室温でも100以上となるように搅拌しながら搅拌することがよ

(10)

特開2003-128588

17

18

り望ましい。

【0067】寒天を含有する水溶液の加熱温度は、寒天含有溶液が見た目上、均一になる温度であればよく、好ましくは80°C以上であり、より好ましくは95°C以上である。さらに、必要があれば沸騰させてもよい。

【0068】寒天含有溶液の冷却方法は、空冷、水冷、氷冷、急速冷、風冷、冷蔵、冷凍などいかなる方法でも良いが、水冷、氷冷、冷蔵、冷凍などで急激に冷ます場合は、ゲル化しないように拘束力を大きくする必要がある。

【0069】上記方法により、低粘度でかつ高濃度の寒天含有溶液を調製できる。その原理は明らかではないが、以下のように推測する。寒天がゲル化するのは、寒天分子の鎖どうしが分子鎖間で水素結合を形成し、水分子を取り込みながららせん構造を取り、より高次の強力な構造を取るためと考えられる。高温加熱して均一状態になった時、ランダムコイル状の分子構造をとっていた寒天分子は、冷却するにつれ、らせん構造をとろうとするが、これに強い応力を加えることでらせん構造を取るのを妨げる結果、ゲル化せずに低粘度なままの寒天溶液が得られる」と推測する。

【0070】本発明の好ましい点眼剤の基準としては、例えば重量平均分子量が5千~120万で粒子径が100μm以下である寒天0.1~10重量%を配合した粘度が150mPa·s以下である点眼剤が挙げられ、より好ましい基準としては、重量平均分子量が3万~80万で粒子径が20μm以下である寒天0.2~5重量%を配合した粘度が100mPa·s以下である点眼剤である。さらに、重量平均分子量が5千~120万である寒天を水溶液中で加熱溶解後、応力を加えながら冷却して得られる粒子径が100μm以下である微粒子状の寒天を配合することによって薬物の眼内移行性を向上させた点眼剤、とりわけ重量平均分子量が3万~80万である寒天を水溶液中で加熱溶解後、応力を加えながら冷却して得られる粒子径が20μm以下である微粒子状の寒天を配合することによって薬物の眼内移行性を向上させた点眼剤が好ましい。

【0071】また、本発明の好ましい薬物の眼内移行性向上剤の基準としては、例えば寒天を水溶液中で加熱溶解後、応力を加えながら冷却して得られる微粒子状の寒天を基剤として使用することを特徴とする薬物の眼内移行性向上剤が挙げられ、より好ましくは、重量平均分子量が5千~120万である寒天を水溶液中で加熱溶解後、応力を加えながら冷却して得られる粒子径が100μm以下である微粒子状の寒天を基剤として使用する薬物の眼内移行性向上剤であり、さらに好ましくは、重量平均分子量が3万~80万である寒天を水溶液中で加熱溶解後、応力を加えながら冷却して得られる粒子径が20μm以下である微粒子状の寒天を基剤として使用する薬物の眼内移行性向上剤である。

【0072】本発明の点眼剤は、その対象疾患に関して制約はなく、例えばドライアイ症候群、緑内障、白内障、炎症、花粉症等の治療に適した薬剤を含有させることにより、各疾患に対して有効に作用する。

【0073】本発明の点眼剤に配合できる薬物の種類は特に限定されないが、例えば抗菌剤（キノロン系抗菌剤、セファロスボリン類、スルファセタミドナトリウム、スルファメトキサゾール等）、抗炎症剤（ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、プレゾニゾロン、ベタメタゾン、ジクロフェナック、インドメタシン、フルオロメトロン、ブランプロフェン、グリチルリチン酸二カリウム、イブプロフェン-アミノカブロン酸等）、抗ヒスタミン剤（マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン等）、抗緑内障剤（プロスタグランシン誘導体、炭酸脱水酵素阻害剤など）、抗アレルギー剤（クロモグリク酸ナトリウム等）等などが挙げられる。

【0074】また、免疫抑制剤および代謝拮抗剤としてメソトレキセート、シクロホスファミド、シクロスボリン、6-メルカブトブリン、アザチオブリン、フルオロウラシルおよびテガフルールなどが挙げられ、さらに上記化合物の混合剤、例えば硫酸ネオマイシンおよびリン酸デキサメタゾンナトリウムの組み合わせのような抗生素質／抗炎症剤混合物等の混合物などが挙げられるが、目の症状および病巣の治療に他の薬剤を使用することもできる。

【0075】薬物の添加量は、0.001~10重量%であることが好ましいが、治療効果が発現する濃度であれば、特に限定されない。

【0076】本発明の点眼剤には、上記成分以外に、他の添加物として、等張化剤、緩衝剤、pH調節剤、可溶化剤、安定化剤、保存剤等を適宜配合することができる。

【0077】等張化剤としては、例えばグリセリン、ブロビレングリコール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等を挙げることができる。

【0078】緩衝剤としては例えば、リン酸、リン酸塩、クエン酸、酢酸、ε-アミノカブロン酸、トロメタモール等を挙げることができる。

【0079】pH調節剤としては、例えば塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ホウ酸、ホウ砂、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げることができる。

【0080】薬物や他の添加物が水溶性の場合などに添加される可溶化剤としては、例えばポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、マクロゴル4000等を挙げることができる。

【0081】安定化剤としては、例えばエデト酸、エデト酸ナトリウム等を挙げることができる。

【0082】保存剤としては、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、塩化ベンゼンゼトニウム

(11)

特開2003-128588

19

ム、バラオキン安息香酸メチル、バラオキン安息香酸ブロビル、クロロブタノール等が挙げられ、これらの保存剤を組み合せて使用することもできる。

【0083】本発明の点眼剤は、寒天及び薬物を滅菌精製水に加え調製することができ、また必要に応じて、高速攪拌、超音波照射等の処理を行い所望の粘度に調整することもできる。

【0084】後述の試験例において、眼内移行量を測定するための指標としてフルオレセインおよびピロカルピンを用い、角膜又は房水中に移行したフルオレセインの蛍光またはピロカルピンによる瞳孔径を測定した。詳細な結果は実施例の項で示すが、本発明の微粒子状の寒天を基剤として使用する場合には、コントロールに比べて格段に優れた眼内移行性が認められた。これらの試験例から明らかなように、微粒子状の寒天を点眼剤用の基剤として用いることによって薬物の眼内移行性を向上させることができる。

\*

20

\* 【0085】本発明の点眼剤のpHは4.0~8.0に設定することが望ましく、また、浸透圧比は1.0付近に設定することが望ましい。

【0086】本発明の点眼剤の点眼回数は症状、年令、剤型等によって適宜選択できるが、1日1~数回点眼すればよい。

【0087】

【実施例】以下に実施例をもって本発明を説明するが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

【0088】(1) 寒天含有組成物(寒天溶液)の調製及び評価試験

#### ①重量平均分子量測定

以下の測定条件に従って、寒天の重量平均分子量を測定した。

【0089】

#### 測定条件

A. 装置 : グル浸透クロマトグラフ、(Waters社製)  
(MS10型高圧ポンプ、U6型エバーエイジューター)

B. データ処理: TRC (東レリサーチセンター) 製GPCデータ処理システム  
C. カラム : TSK-gel-GMEXXL、(内径7.8mm/長さ30cm)(2本)(東ソー社

製)

D. 濃媒 : 0.1M-NaNO<sub>3</sub> / 蒸留水

E. 流速 : 1.0ml/min

F. カラム温度: 50°C (カラム恒温槽: 東ソー社製)

G. 試料 :

濃度 : 0.1% (wt/vol)

溶解性: 測定溶媒に目視で溶解

口過 : 0.45μm-マイショーリディスク W-13-5 (東ソー社製)

H. 注入量 : 200μl

I. 検出器 : 示差屈折率検出器, R-401 (東ソー社製)

J. 分子量校正: 14種のブルラン (昭和電工社製)

【0090】上記条件で測定した寒天の宣言平均分子量を表1に示す。なお、表1に示す寒天は、いずれも伊那食品工業社製のものである。

【0091】

【表1】

寒天	宣言平均分子量
AX-30	89400
AX-100	125000
AX-200	153000
BX-30	125000
BX-100	202000
BX-200	273000
UP-6	221000
M-9	442800
PS-7	874000
アガロース (agarose DNA grade)	299000

#### 【0092】②粒子径測定方法

寒天含有組成物を調製した後、各組成物の粒子径を光学顕微鏡(ニコン社製OPTIPHOTO-2)により観

(12)

特開2003-128588

21

察される粒子の最大粒子径を測定した。

【0093】④粘度測定方法

寒天含有組成物を調製した後、B型粘度計（ローターN o. 2）で20°C、60 rpmの条件下で、各組成物の粘度を測定した。

【0094】⑤製造方法

製法A

寒天を500mlフラスコにとり、蒸留水を加えて500gとする。この混合物を加熱し、約100°Cで溶解後、マグネットミキサーで1500rpmで搅拌しながら20°Cまで冷却する。

【0095】製法B

寒天を500mlフラスコにとり、蒸留水を加えて500gとする。この混合物を電子レンジで加熱し、高温で溶解後、マグネットミキサーで1500rpmで搅拌しながら20°Cまで冷却する。その後グリセリンを13gを加え、20°Cで、マグネットミキサーで1500rpmで搅拌を30分行う。

【0096】製法C

寒天をテフロン（登録商標）製搅拌器をとりつけた500ml 4つ口フラスコにとり、蒸留水を加えて500gとする。この混合物をオイルバスにて加熱し、約100°Cで溶解後、搅拌器を用いて700rpmで搅拌しながら80°Cまで冷却する。溶液をステンレス製容器に移し替えた後、ホモミキサー（特殊複化製T. K. HOMO MIXER）で搅拌しながら20°Cまで冷却する。

【0098】⑥製造例

以下に本発明の寒天含有組成物（寒天溶液）の製造例を示す。製造例1～25で得られた寒天溶液は、いずれも粘度が700mPa・s以下で、光学顕微鏡観察の結果、微粒子状の寒天が存在していた。また、製造例18の寒天溶液の光学顕微鏡写真を図1に示す。

【0099】製造例1

寒天（UP-6）2.5g（0.5重量%）を用い、製法Aに寒天含有組成物（寒天溶液）を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は9.3mPa・sで、粒子径は10μm未満であった。

【0100】製造例2

寒天（AX-30）2.5g（0.5重量%）を用い、製法Aに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は4.0mPa・sで、粒子径は10μm未満であった。

【0101】製造例3

寒天（AX-30）2.5g（0.5重量%）を用い、

22

製法Bに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は3.1mPa・sであった。

【0102】製造例4

寒天（AX-30）を用い、ホモミキサーの回転数を300rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は淡黄色で白濁しており、粘度は3.2mPa・sで、粒子径は10μm未満であった。

【0103】製造例5

寒天（AX-30）を用い、ホモミキサーの回転数を400rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は淡黄色で白濁しており、粘度は5.1mPa・sで、粒子径は10μm未満であった。

【0104】製造例6

寒天（AX-30）を用い、ホモミキサーの回転数を500rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は淡黄色で白濁しており、その粘度は6.7mPa・sで、その粒子径は10μm未満であった。

【0105】製造例7

寒天（AX-30）を用い、ホモミキサーの回転数を600rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は淡黄色で白濁しており、その粘度は8.1mPa・sで、その粒子径は10μm未満であった。

【0106】製造例8

寒天（AX-30）を用い、ホモミキサーの回転数を800rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は淡黄色で白濁しており、その粘度は9.4mPa・sで、その粒子径は10μm未満であった。

【0107】製造例9

寒天（AX-30）を用い、ホモミキサーの回転数を1000rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は淡黄色で白濁しており、粘度は14.4mPa・sで、粒子径は10μm未満であった。

【0108】製造例10

寒天（UP-6）2.5g（0.5重量%）を用い、ホモミキサーの回転数を6000rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は40.3mPa・sであった。また、粒子径は10μm未満であった。

【0109】製造例11

寒天（M-9）2.5g（0.5重量%）を用い、ホモミキサーの回転数を6000rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は20.0mPa・sであった。また、粒子径は10μm未満であった。

【0110】製造例12

寒天（AX-30）2.5g（0.5重量%）を用い、ホモミキサーの回転数を6000rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は淡黄色で白濁しており、粘度は20.0mPa・sであった。また、粒子径は10μm未満であった。

(13)

23

特開2003-128588

24

## 【0111】製造例13

寒天(AX-100)2.5g(0.5重量%)を用い、ホモミキサーの回転数を6000rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は淡黄色で白濁しており、粘度は6.2mPa·sであった。また、粒子径は10μm未満であった。

## 【0112】製造例14

寒天(AX-200)2.5g(0.5重量%)を用い、ホモミキサーの回転数を6000rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は淡黄色で白濁しており、粘度は6.2mPa·sであった。また、粒子径は10μm未満であった。

## 【0113】製造例15

寒天(BX-30)2.5g(0.5重量%)を用い、ホモミキサーの回転数を6000rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は淡黄色で白濁しており、粘度は9.6mPa·sであった。また、粒子径は10μm未満であった。

## 【0114】製造例16

寒天(アガロース: agarose DNA grade)2.5g(0.5重量%)を用い、ホモミキサーの回転数を6000rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は15.8mPa·sであった。また、粒子径は10μm未満であった。

## 【0115】製造例17

寒天(PS-7)2.5g(0.5重量%)を用い、ホモミキサーの回転数を6000rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は19.0mPa·sであった。また、粒子径は10μm未満であった。

## 【0116】製造例18

寒天(UP-6)5.0g(1.0重量%)を用い、製法Aに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は38.4mPa·sで、粒子径は20μm未満であった。

## 【0117】製造例19

フナコシ社製の寒天[製品名BA-10]5.0g(1.0重量%)を用い、製法Aに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は29.7mPa·sで、粒子径は20μm未満であった。

## 【0118】製造例20

寒天(AX-100)2.5g(0.5重量%)を用い、製法Aに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は13.3mPa·sで、粒子径は10μm未満であった。

## 【0119】製造例21

寒天(AX-200)2.5g(0.5重量%)を用い、製法Aに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は13.3mPa·sで、粒子径は10μm未満であった。

## 【0120】製造例22

寒天(BX-30)2.5g(0.5重量%)を用い、製法Aに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は4.1mPa·sで、粒子径は10μm未満であった。

## 【0121】製造例23

寒天(BX-30)2.5g(0.5重量%)を用い、製法Cに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は14.2mPa·sで、粒子径は10μm未満であった。

## 【0122】製造例24

寒天(PS-7)2.5g(0.5重量%)を用い、製法Aに従って寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は8.7mPa·sで、粒子径は10μm未満であった。

## 【0123】製造例25

寒天(M-9)2.5g(0.5重量%)を用い、製法Aに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は10.6mPa·sで、粒子径は10μm未満であった。

## 【0124】製造例26

寒天の代わりにジェランガム(伊那食品工業社製 GP-10)を用いた以外は製造例4と同様の方法でジェランガム水溶液を調製した。その溶液は透明で、粘度は13.7mPa·sで、粒子径は10μm未満であった。

## 【0125】製造例27

寒天の代わりにジェランガム(伊那食品工業社製 GP-10)を用いた以外は製造例6と同様の方法でジェランガム水溶液を調製した。その溶液は透明で、粘度は16.0mPa·sで、粒子径は10μm未満であった。

## 【0126】製造例28

寒天の代わりにジェランガム(伊那食品工業社製 GP-10)を用いた以外は製造例7と同様の方法でジェランガム水溶液を調製した。その溶液は透明で、粘度は15.0mPa·sで、粒子径は10μm未満であった。

## 【0127】製造例29

寒天の代わりにジェランガム(伊那食品工業社製 GP-10)を用いた以外は製造例8と同様の方法でジェランガム水溶液を調製した。その溶液は透明で、粘度は14.8mPa·sで、粒子径は10μm未満であった。

## 【0128】製造例30

寒天の代わりにジェランガム(伊那食品工業社製 GP-10)を用いた以外は製造例9と同様の方法でジェランガム水溶液を調製した。その溶液は透明で、粘度は15.8mPa·sで、粒子径は10μm未満であった。

## 【0129】製造例31

寒天の代わりにジェランガム(伊那食品工業社製 GP-10)を用い、ホモミキサーの回転数を6000rpmに設定し、製法Dに従ってジェランガム水溶液を調製した。その溶液は透明で、粘度は15.0mPa·sで、粒子径は10μm未満であった。

(14)

特開2003-128588

25

た。またその粒子径は $10 \mu\text{m}$ 未満であった。

【0130】比較製造例1

$500 \text{mL}$ フラスコに寒天(UP-6)を $2.5 \text{g}$ (0.5重量%)とし、蒸留水 $500 \text{g}$ を加えて分散させ、一度高温で溶解後、液を搅拌せずに $20^\circ\text{C}$ まで冷ました。調製したり、5重量%寒天ゲルを孔系 $\phi 1 \text{mm}$ のふろいで通過した。細かく碎いたゲルの粘度は $900 \text{mPa}\cdot\text{s}$ であった。

【0131】比較製造例2

寒天(AX-30)0.25g(0.05重量%)を用い、製法Aに寒天溶液を調製した。この寒天溶液の粘度は $14 \text{mPa}\cdot\text{s}$ であった。

26

26

\* 【0132】比較製造例3

寒天(AX-30)2.5g(0.5重量%)を用い、マグネットミキサーの回転数を $500 \text{r.p.m}$ にする以外は製法Aに寒天溶液を調製した。この寒天溶液はゲルと溶液との混合物となってしまい、粘度を測定できなかった。

【0133】④塗布性評価

製造例1～3および比較製造例1～3の各溶液を皮膚に塗布した場合の塗りやすさおよび塗布後の状態を評価した。これらの結果を表2に示す。

【0134】

\* 【表2】

	塗布性	塗布後の状態
製造例1	塗布しやすい	流れ落ちにくい
製造例2	塗布しやすい	流れ落ちにくい
製造例3	塗布しやすい	流れ落ちにくい
比較製造例1	塗布しにくい	流れ落ちにくい
比較製造例2	塗布しやすい	すぐに流れ落ちる
比較製造例3	塗布しにくい	流れ落ちにくい

【0135】表2により、製造例1～3の各溶液は塗布しやすく、かつ流れ落ちにくいという特性がある。一方、比較製造例1及び3の各溶液は流れ落ちにくいが、塗布しにくく、また、比較製造例2の溶液は塗布しやすいものの、すぐに流れ落ちてしまう欠点がある。

【0136】⑤粘度と搅拌速度の関係

製造例4～9および製造例26～30における粘度と搅拌速度(剪断速度に相当)の関係を図2に示す。図2から明らかなように、製造例4～9では搅拌速度が遠くなればなるほど粘度が高くなる特性が認められるのに対し、製造例26～30では搅拌速度を速くしてもほとんど粘度は一定である。

【0137】⑥増粘率評価試験

製造例10～17および製造例31で調製した寒天溶液 $50 \text{g}$ にいずれも水溶性化合物であるフルオレセインナトリウム $0.025 \text{g}$ とグリセリン $1.3 \text{g}$ を加え、十

分に混合したのちpHを7に調整した。これらの寒天溶液の粘度をB型粘度計(ローターNo.2)で $20^\circ\text{C}$ 、 $60 \text{r.p.m}$ の条件下で測定した。この粘度値をYとする。

【0138】次に上記寒天溶液にさらに0.9重量%の濃度となるようにNaClを加え、十分に混合した。この寒天溶液の粘度をB型粘度計(ローターNo.2)で $20^\circ\text{C}$ 、 $60 \text{r.p.m}$ の条件下で測定した。この粘度値をZとする。

30 【0139】増粘率Xは下記式に基づき算出した。

【0140】 $X = Z/Y$

また、各溶液をヒト前腕部皮膚に塗布し、塗布のしやすさおよび塗布後の状態を比較した。これらの結果を表3に示す。

【0141】

【表3】

(15)

特開2003-128588

27

28

	寒天溶液 (透析袋)	X (mPa·s)	Y (mPa·s)	Z (mPa·s)	塗布性 ※1	塗布状態 ※2
試験例 1	製造例 10	1.019	408	411	○	○
試験例 2	製造例 11	1.338	200	268	○	○
試験例 3	製造例 12	1.175	20	24	○	○
試験例 4	製造例 13	1.724	62	103	○	○
試験例 5	製造例 14	1.900	62	78	○	○
試験例 6	製造例 15	1.432	98	187	○	○
試験例 7	製造例 16	1.010	158	160	○	○
試験例 8	製造例 17	1.276	190	243	○	○
試験例 9	製造例 81	3.350	103	324	○	△
比較試験例 1	精製水	1.000	1	1	○	×

※1 塗布性 ○塗布しやすい ×塗布しにくい

※2 塗布状態 ○塗布後でも流れ落ちにくい △流れ落ちにくいが少し違和感がある

×すぐに流れ落ちる又は違和感が大きい

【0142】表3より、試験例1～8では塗布しやすく、かつ皮膚表面で適度な粘性を持ち、しかも流れ落ちにくいという特性を示す。これに対し、試験例9及び比較試験例1では塗布しやすいが、試験例9では塗布後、増粘が急激すぎた結果、皮膚表面でゲル状になり違和感が生じ、比較試験例1では塗布後すぐに流れ落ちてしまう欠点がある。

#### 【0143】(2) 眼内移行試験

A. フルオロフォトメトリー法による眼内移行試験

##### (i) 被駆点眼剤の調製方法

製造例1、2および18～25で調製した寒天溶液(各100g)に、フルオレセインナトリウム、濃グリセリンをそれぞれ、0.5g、2、6g添加した。つぎに、これをハイブリッドミキサー(HM-500、キーエンス社製)で2分間攪拌して各被駆点眼剤を得た。また、各被駆点眼剤に水酸化ナトリウム又は希塩酸を加えてpHを7.0(±0.5)に調整し、E型粘度計Rotovisco C-20(HAAKE社)を用いて、測定温度25°Cで、ずり速度100s<sup>-1</sup>時の値を測定し、粘度とした。また、寒天の粒子径は、光学顕微鏡(ニコン社製OPTIPHOT O-2)を用いて粒子の最大粒子径を測定した。なお、コントロールとして、寒天溶液の代わりに滅菌鏡製水を行い、同様の操作を行なって比較点眼剤(比較試験例2)を得た。

#### 【0144】(ii) 投与方法及び測定方法

上記調製方法によって得られた各被駆点眼剤を雄性日本白色ウサギの眼に点眼した後、1、2、3、4、6および8時間後の角膜および房水内のフルオレセイン濃度を蛍光分光光度計を用いて測定した(なお、各被駆点眼剤、比較点眼剤とともにそれぞれ4例測定して平均値を算出した)。フルオレセイン濃度の測定値からAUC(濃度曲線下面積)を算出し、比較点眼剤に対する各被駆点眼剤のAUC比を下式より求めた。これらの結果を表4に示す。また、角膜および房水内のフルオレセイン濃度推移を図3および図4に示す。

#### 【0145】

##### 30 【数1】

$$\text{AUC 比} = \frac{\text{被駆点眼剤点眼後の AUC(ng·hr/mL)}}{\text{比較点眼剤点眼後の AUC(ng·hr/mL)}}$$

#### 【0146】

なお、寒天溶液の代わりにCVP溶液(1.0%)を用いる以外は、前記調製方法と同様の方法で点眼剤を調製したが、CVPを含有する点眼剤は非常に高粘度(1139 mPa·s)であるため、点眼することができなかった。

#### 【0147】

##### 40 【表4】

(15)

特開2003-128588

29

30

	寒天溶液 (重量%)	粘度 (mPa·s)	粒子径 (μm)	AUC 比 (角膜)	AUC 比 (房水)
試験例 10	製造例 18 (1.0%)	23	10 未調	3.8	4.7
試験例 11	製造例 1 (0.5%)	32	10 未調		2.9
試験例 12	製造例 19 (1.0%)	112	20 未調	3.8	4.0
試験例 13	製造例 2 (0.5%)	16	10 未調		5.7
試験例 14	製造例 20 (0.5%)	28	10 未調		4.6
試験例 15	製造例 21 (0.5%)	30	10 未調		4.8
試験例 16	製造例 22 (0.5%)	11	10 未調		3.1
試験例 17	製造例 23 (0.5%)	25	10 未調		5.4
試験例 18	製造例 24 (0.5%)	8	10 未調		2.8
試験例 19	製造例 25 (0.5%)	34	10 未調		3.9
比較試験例 2	精製水			1	1

## 【0148】B. ピロカルピンを用いた眼内移行試験

## (i) 被駆点眼剤の調製方法

製造例1で調製した寒天溶液(100g)に、塩酸ピロカルピン、濃グリセリンをそれぞれ1.0g、2.6g 添加した。つぎに、この溶液をマグネチックスターラーで攪拌し、被駆点眼剤とした。また、被駆点眼剤に水酸化ナトリウム又は希塩酸を加えてpHを7.0に調整した。その粘度(25°C)をE型粘度計で測定した。なお、コントロールとして、寒天溶液(製造例1)の代わりに滅菌精製水を用い、同様の操作を行なって比較点眼剤(比較試験例3)を得た。

## \* 【0149】(ii) 投与方法及び測定方法

上記調製方法によって得られた各被駆点眼剤を雄性日本白色ウサギの眼に点眼した後、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5および3時間後の瞳孔径を測定した。各測定時の瞳孔径を点眼前の瞳孔径から減じた値を瞳孔縮とした(なお、被駆点眼剤、比較点眼剤とともにそれぞれ6例測定して平均値を算出した)。また、得られた瞳孔縮からAUC(薬理効果-時間曲線下面積)を算出した。これらの結果を表5、図5に示す。

## \* 【0150】

## \* 【表5】

	寒天溶液 (重量%)	粘度 (mPa·s)	AUC(mPa·s)
試験例 20	製造例 1 (0.5%)	38	12.2
比較試験例 3	精製水		5.9

## 【0151】(3) 製剤例

本発明に用いられる代表的な点眼剤および点耳剤の製剤例を以下に示す。

## 【0152】処方例1

製造例18で調製した寒天溶液(100g)に、塩酸ピロカルピン及び濃グリセリンを加え、ハイブリッドミキ※

100g中

寒天(UP-6)

1.0g

塩酸ピロカルピン

1.0g

濃グリセリン

2.6g

水酸化ナトリウム

適量

塩酸

適量

## ※ サー(HM-500、キーエンス社製)で2分間攪拌を

行った後、0.1N水酸化ナトリウムまたは0.1N希塩酸を加えてpHを7.0に調整し、点眼剤を調製した。

## 【0153】

(17)

特開2003-128588

31  
滅菌精製水

## 【0154】処方例2

製造例1で調整した寒天溶液(100g)に、ブランプロフェン及び塗グリセリンを加え、ハイブリッドミキサー(HM-500、キーエンス社製)で2分間攪拌を行\*

100g中

寒天(UP-6)	0.5g
ブランプロフェン	0.1g
塗グリセリン	2.6g
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
滅菌精製水	適量

【0156】様々な濃度の寒天溶液を調製し、処方例1、2と同様の操作を行なうことによって、所望の濃度の寒天を含有する点眼剤を調製することができる。

## 【0157】処方例3

以下の処方により、点耳剤溶液を調製した。

## 【0158】

ガチフロキサシン	0.5g
エデト酸ナトリウム	0.1g
塩化ナトリウム	0.9g
製造例12の寒天溶液	70.0g
精製水	28.5g

【0159】これらの成分を均一になるまで搅拌混合し、調製した溶液を適量の塩酸あるいは水酸化ナトリウムを用い、pH 7.0とした。得られた点耳剤溶液は低粘度でありながらも崩壊性に非常に優れており、点耳後の液だれを生じることがなかった。

## 【0160】

【発明の効果】本発明により、多糖類を水含有液体中で加熱後剪断力を加えながら冷却することで、高濃度の多糖類を含みながら、低粘度の液体状態にある組成物を調製することができ、これまでにない食感および/または機能を持つ医薬品、食品、化粧品、トイレタリー製品などを提供することが可能となった。また、多糖類を便通改善食品として用いる際、ゼリー状ではなく、より服用が容易な液状食品として提供することが可能となった。

【0161】フルオロフォトメトリー法による眼内移行試験の結果(表4、図3および図4)より、本発明の点眼剤は、点眼剤に適した粘度を有し、これを点眼すれば、フルオレセインが角膜および房水に移行して高い濃度(コントロールの3~6倍)で長時間滞留する。ま

32

適量

\*った後、0.1N水酸化ナトリウムまたは0.1N希塩酸を加えてpHを7.0に調整し、点眼剤を調製した。

## 【0155】

た、眼科薬であるピロカルピンを用いた眼内移行試験の結果(表5および図5)より、本発明の点眼剤を点眼すれば、ピロカルピンのAUC(葉層効果時間曲線下面積)はコントロールの2倍以上に増大する。このように、本発明の寒天を含有する点眼剤は、薬物の眼内移行性を向上させる効果を発揮し、また、低粘度に保つことができるので点眼剤の液切れが良く、その1滴量も一定であり、点眼時の差しこち感にも優れている。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】図1は製造例1で調製した寒天溶液の光学顕微鏡写真を示す。

【図2】図2は、製造例4~9および製造例26~30における粘度と搅拌速度(剪断速度に相当)の関係を示す。

【図3】図3は、試験例10、試験例12および比較試験例2(コントロール)の各点眼剤をウサギに点眼後、各時間における角膜中のフルオレセイン濃度を測定した結果を示すグラフである。横軸は角膜中のフルオレセイン濃度(nM/mL)を示し、横軸は時間(hr)を示す。

【図4】図4は、試験例10、試験例12および比較試験例2(コントロール)の各点眼剤をウサギに点眼後、各時間における房水中のフルオレセイン濃度を測定した結果を示すグラフである。横軸は房水中のフルオレセイン濃度(nM/mL)を示し、横軸は時間(hr)を示す。

【図5】図5は、試験例20および比較試験例3(コントロール)の各点眼剤をウサギに点眼後、各時間におけるピロカルピンによる縮瞳値を測定した結果を示すグラフである。縦軸はピロカルピンによる縮瞳値(mm)を、また、横軸は時間(hr)を示す。

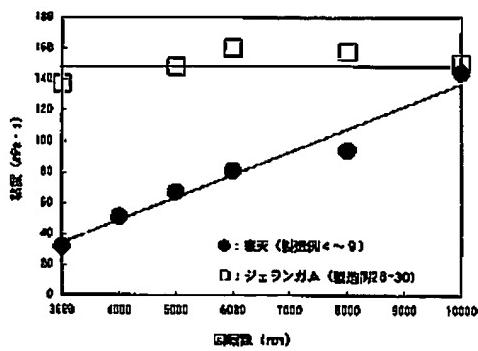
(18)

特開2003-128588

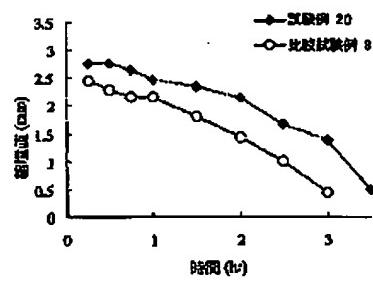
【図1】



【図2】



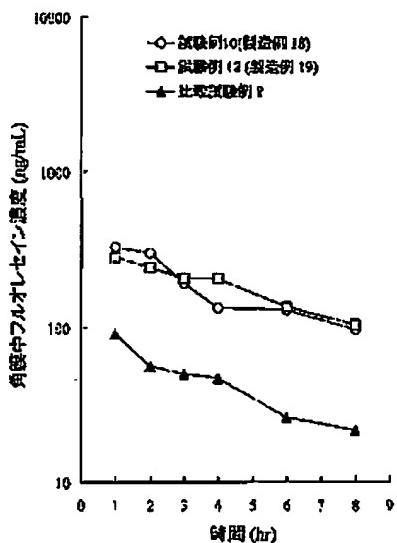
【図5】



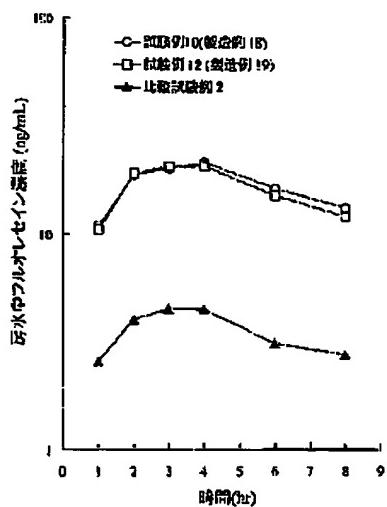
(19)

特開2003-128588

【図3】



【図4】



## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	識別記号	F i	マークド(参考)
A 61 P	27/04 27/16	A 61 P 27/04 27/16	
C 08 K	5/053	C 08 K 5/053	
C 08 L	5/00	C 08 L 5/00	
(72)発明者	吉川 正入 愛知県名古屋市緑区相原郷2-1201 サン マンションアトレ鳴海相原1101	(72)発明者	杉原 由起子 奈良県生駒市高山町8916番-15 参天製薬 株式会社内
(72)発明者	谷口 幸 滋賀県野洲郡野洲町近江富士5-12-29	(72)発明者	堀部 吉信 奈良県生駒市高山町8916番-15 参天製薬 株式会社内
(72)発明者	横田 瑛 滋賀県大津市朝日が丘1-24-20-402	(72)発明者	桑野 光明 奈良県生駒市高山町8916番-15 参天製薬 株式会社内
(72)発明者	下山 直樹 滋賀県大津市若葉台29-34	(72)発明者	
(72)発明者	上 真樹 京都府京都市山科区竹鼻地蔵寺南町16-B 27	F ターム(参考)	4B018 LB10 NE14 MF02 4C076 AA12 BB24 BB26 DD35E EE30G EE30N FF34 4CG83 AC111 AD211 CC01 DD23 EE05 4J002 AB051 EC035 EC046 EC055 GB00
(72)発明者	荒木 美帆 滋賀県大津市大江1丁目1-1-212		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**